

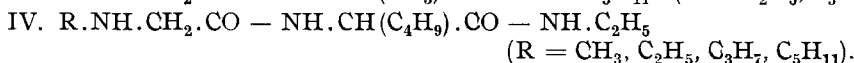
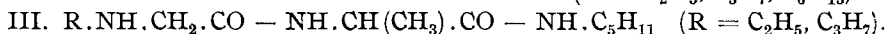
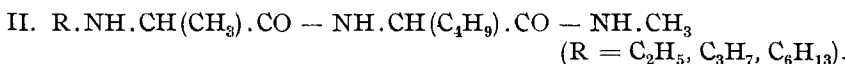
441. Julius v. Braun, Alfred Bahn und Wilhelm Münch: Decarboxy-peptide und ihre Derivate (II. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

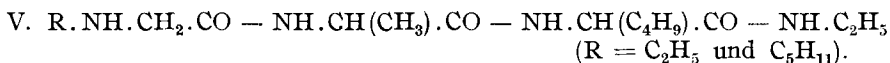
(Eingegangen am 24. September 1929.)

In der I. Mitteilung¹⁾ haben wir ein sehr eigenartiges pharmakologisches Verhalten beschrieben, das sich bei der Untersuchung einer Reihe von decarboxylierten Dipeptiden und ihren Derivaten ergeben hatte: während die Decarboxy-dipeptide $(\text{NH}_2.\text{CH}(\text{R})\text{CO} - \text{NH}.\text{R} = \text{I})$ selber im ganzen pharmakologisch indifferent sind und diese Indifferenz auch diejenigen Abkömmlinge kennzeichnet, in welchen die basische endständige Gruppe NH_2 durch $\text{NH}.\text{CH}_3$ oder $\text{NH}.\text{C}_2\text{H}_5$ ersetzt ist, treten bei Angliederung höherer Alkylreste — vom Propyl ab — an den N ganz außerordentlich starke Giftwirkungen auf: die Stoffe erzeugen heftige epileptische Krämpfe und wirken temperatur-herabsetzend. Das Eigenartige dabei ist, daß die das pharmakologisch unwirksame vom pharmakologisch wirksamen Gebiet trennende Grenze, ohne Rücksicht auf die Natur der Bausteine des zugrunde liegenden Decarboxy-dipeptids, immer recht scharf zwischen $\text{C}_2\text{H}_5.\text{NH}.\text{CH}(\text{R}).\text{CO} - \text{NH}.\text{R}'$ und $\text{C}_3\text{H}_7.\text{NH}.\text{CH}(\text{R}).\text{CO} - \text{NH}.\text{R}'$ verläuft.

Diese Feststellung, die an solchen decarboxylierten Dipeptidverbindungen gemacht worden war, welche sich von aus Glycin, $\text{NH}_2.\text{CH}_2.\text{CO}_2\text{H}$, Alanin, $\text{NH}_2.\text{CH}(\text{CH}_3).\text{CO}_2\text{H}$, Leucin, $\text{NH}_2.\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9).\text{CO}_2\text{H}$, und Phenyl-alanin, $\text{NH}_2.\text{CH}(\text{CH}_2.\text{C}_6\text{H}_5).\text{CO}_2\text{H}$, in bunter Mannigfaltigkeit zusammengesetzten Dipeptiden ableiten, verlangte nach einer Erweiterung. Wir haben sie zunächst nach zwei Richtungen durchgeführt. Einmal versuchten wir, unter Verwendung der schon in der Dipeptidreihe benutzten Bausteine in das Gebiet der Decarboxy-tri- und Decarboxy-tetrapeptide einzudringen. Von den ersteren stellten wir die Verbindungstypen II, III und IV dar:



Die Untersuchung der 9 Verbindungen, die wir, ebenso wie die der übrigen in dieser Mitteilung beschriebenen Stoffe, Hr. Geh. Rat J. Pohl verdanken, förderte das unerwartete Resultat zu tage, daß beim Übergang von der Decarboxy-dipeptid- zur Decarboxy-tripeptid-Reihe die Giftigkeit völlig aufhört: einerlei, ob an den basischen Stickstoff eine Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder noch längere Kette angegliedert ist, hat man es mit lauter pharmakologisch indifferenten Verbindungen zu tun. Auch eine weitere Verlängerung des Moleküls führt nicht etwa wieder in das pharmakologisch aktive Gebiet zurück. Wir stellten das am Beispiel der beiden Decarboxy-tetrapeptide V fest, von denen die *N*-Isoamylverbindung sich

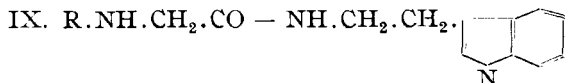
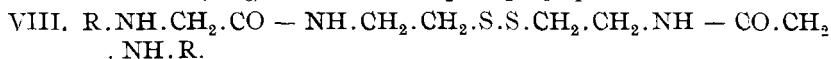
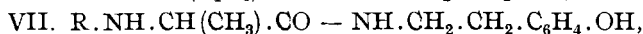
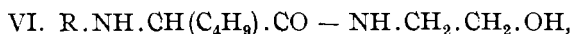


ebenso wenig giftig wie die *N*-Äthylverbindung erwies und verzichteten nach diesem Ergebnis darauf, weitere Beispiele aus der synthetisch bereits

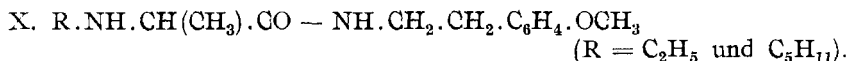
¹⁾ B. 60, 345 [1927].

recht mühsam zugänglichen Tetra- und womöglich noch aus der Penta-Reihe zu sammeln. Denn schon das vorhandene Material läßt klar erkennen, daß die Vermehrung der Gliederzahl in einem decarboxylierten Dipeptid seine pharmakologische Aktivität mächtig herabdrückt.

Eine weitere Frage war nun — und ihr widmeten wir unsere Aufmerksamkeit —, ob diese Aktivität nicht gehoben werden kann durch Verwendung anderer Eiweiß-Bausteine, die komplizierter als die in den bisherigen Versuchen benutzten zusammengesetzt sind, und ob dann nicht etwa die Grenze des pharmakologisch wirksamen und unwirksamen Gebietes nach unten verschoben wird, so daß bereits die *N*-Äthyl-, vielleicht sogar die *N*-Methylverbindungen, mit deren Bildungsmöglichkeit in der Natur man im Gegensatz zu Decarboxy-dipeptiden mit höheren Alkylresten am Stickstoff wohl rechnen kann, Stoffe mit starker pharmakologischer Wirkung darstellen. Wir haben diese sehr umfangreiche Frage bisher an Decarboxy-dipeptiden geprüft, die als Endglied das decarboxylierte Serin, Tyrosin, Cystin, für das wir den Namen Cystamin, und Tryptophan, für das wir den Namen Tryptamin vorschlagen, enthalten, und zwar waren es die Typen VI, VII, VIII und IX, worin R den Äthyl- und den Isoamylrest bedeutet:



Das Ergebnis der Untersuchung der Stoffpaare VIII und IX deckte sich merkwürdigerweise ganz mit den früheren Resultaten: der Ungiftigkeit der Äthylverbindungen trat stärkste epileptoide Wirkung der Isoamylverbindungen gegenüber, eine Verschiebung der Wirksamkeitsgrenze nach unten war nicht vorhanden. Anders war das Resultat bei den Stoffpaaren VI und VII: auch bei den Isoamyl-Derivaten war jede Giftigkeit verschwunden. Es war uns von vornherein sehr wahrscheinlich, daß die Hydroxylgruppe mit ihrer Beeinflussung der Löslichkeit und der Verteilung im Körper für das Verhalten die Verantwortung trägt, und in der Tat ließ sich der Gedanke in der Reihe VII experimentell prüfen und bestätigen. Das Stoffpaar X zeigte im ganzen das Verhalten nicht von VII,



sondern von VIII, IX und den früher beschriebenen Verbindungs-Typen: der Gegensatz zwischen der *N*-Äthyl- und *N*-Isoamylverbindung trat mit aller Schärfe zu tage.

Wie sich die Verhältnisse bei Einbeziehung solcher Bausteine, wie das cyclisch gebaute Prolin oder Histidin, das basische Lysin und die saure Glutaminsäure gestalten werden, ist auf Grund der bisherigen Ergebnisse nicht mit Sicherheit zu sagen und muß einer experimentellen Entscheidung vorbehalten bleiben: die Möglichkeit, daß bei einer bestimmten Auswahl und Anordnung der Bausteine eines Decarboxy-dipeptids schon am endständigen N äthylierte oder gar methylierte Verbindungen sich als Träger

sehr starker Wirkungen entpuppen werden, bleibt nach wie vor bestehen und bildet daher einen Impuls für weitere Versuche.

Beschreibung der Versuche.

Der Aufbau der Einzelglieder der Reihen II—X bestand in der Angliederung eines α -Chlor- bzw. α -Brom-acidyl-Restes an den rechts in den Formeln stehenden basischen Baustein und dem Ersatz des Halogens durch den Rest R.NH— eines primärenamins (Decarboxy-dipeptide), bzw. dem Ersatz des Halogens durch NH_2 und der 1- bzw. 2-maligen Wiederholung der sämtlichen Operationen (Decarboxy-tri- und Decarboxy-tetrapeptide). Der Aufbau bot experimentell viel größere Schwierigkeiten als bei den einfacheren, in der I. Mitteilung beschriebenen Verbindungen: in der Tri- und Tetrapeptid-Reihe wegen der großen Zahl der zu ihrer Darstellung erforderlichen Einzeloperationen, in der Reihe der neu untersuchten Dipeptid-Vertreter wegen der Nicht-destillierbarkeit und geringen Krystallisationsfreudigkeit der meisten Vertreter. Es ist bemerkenswert, daß in den Reihen II—V dieser Übelstand sich wenig bemerkbar machte: die Vertreter der von uns untersuchten Tripeptid-Klasse sind, soweit sie am Ende eine alkylierte Aminogruppe tragen, noch ohne merkliche Zersetzung destillierbar, die Tetrapeptid-Abkömmlinge X zeigen eine überraschend große Fähigkeit, gut zu krystallisieren.

Derivate des Leucyl-decarboxy-serins (VI).

β -Oxy-äthylamin (Colamin) und α -Brom-isocaprolylbromid setzen sich in ätherischer Lösung schon in der Kälte glatt um; nimmt man sie im Verhältnis 2 Mol. : 1 Mol., so scheidet sich in fast der berechneten Menge bromwasserstoffsäures Oxy-äthylamin ab; das Filtrat hinterläßt nach dem Abäthern das [α -Brom-isocaprolyl]- β -oxy-äthylamin, $\text{C}_4\text{H}_9\text{.CHBr.CO.NH.CH}_2\text{.CH}_2\text{.OH}$, als farbloses Öl, das auch bei längerem Abkühlen nicht erstarrt, beim Destillieren im Vakuum der Wasserstrahlpumpe vollständige, im Hochvakuum merkliche Zersetzung erleidet, sich aber nach der Befreiung von den letzten Spuren Äther als fast analysenrein und für die Umsetzung mit Basen geeignet erweist.

Das [N -Äthyl-leucyl]-decarboxy-serin, $\text{C}_2\text{H}_5\text{.NH.CH(C}_4\text{H}_9\text{).CO.NH.CH}_2\text{.CH}_2\text{.OH}$, gewinnt man durch 5-stdg. Erhitzen der Bromverbindung mit 6 Mol. benzolischem 20-proz. Äthylamin auf 100° , Ausschütteln des farblosen Rohrinhalts mit verd. Salzsäure, Alkalisich-machen und erschöpfendes Extrahieren mit Äther. Nach dem Entfernen des Äthers hinterbleibt das Umsetzungsprodukt als ein nach kurzer Zeit erstarrendes Öl (Ausbeute über 90%), das sich leicht in Wasser, Alkohol, Benzol, recht schwer in kaltem Äther, fast gar nicht in Petroläther, mäßig in warmem Essigester löst und am besten durch Lösen in siedendem Essigester, reichlichen Zusatz von Petroläther und längeres Abkühlen auf -10° rein erhalten werden kann. Es stellt ein feines, farbloses, sehr bitter schmeckendes Krystallpulver vom Schmp. 114° dar. Unter 10 mm destilliert es unter geringen Zersetzungs-Erscheinungen bei ca. 180° .

0.1507 g Sbst.: 0.3289 g CO_2 , 0.1507 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. C 59.35, H 10.97. Gef. C 59.52, H 11.19.

Das hygroscopische Chlorhydrat schmilzt bei 137° , das gut krystallisierte, in Alkohol leicht lösliche Pikrat bei $183\text{—}185^\circ$.

Sehr ähnliche Eigenschaften besitzt die Isoamylverbindung, $C_5H_{11}.NH.CH(C_4H_9).CO.NH.CH_2.CH_2.OH$, die in ganz entsprechender Weise gewonnen und gereinigt wird. Sie ist in kaltem Wasser etwas weniger leicht löslich und zeigt beim Destillieren (Sdp.₁₀ 200—210°) kaum Zersetzungs-Erscheinungen. Der Schmp. liegt bei 95°.

0.1207 g Sbst.: 0.2811 g CO₂, 0.1251 g H₂O.

$C_{13}H_{28}O_2N_2$. Ber. C 63.87, H 11.55. Gef. C 63.83, H 11.66.

Das Chlorhydrat ist noch hygroskopischer als das der Äthylbase, das Pikrat kommt in ätherischer Lösung sehr langsam in hellgelben, zu Büscheln vereinigten Nadeln vom Schmp. 131° heraus.

Derivate des Alanyl-decarboxy-tyrosins (VII, X).

Die Umsetzung des β -[*p*-Oxy-phenyl]-äthylamins (Tyramins) mit α -Brom-propionylbromid ist bereits vor einer Reihe von Jahren von Guggenheim²⁾ in wäßrig-alkalischer Lösung durchgeführt worden und hat einen von ihm als α -Brompropionyl-tyramin, $Br.CH(CH_3).CO.NH.CH_2.CH_2.C_6H_4.OH$, angesprochenen Stoff vom Schmp. 98° geliefert. Er dürfte, wie aus dem folgenden hervorgeht, noch durch die Di-brompropionyl-Verbindung, $Br.CH(CH_3).CO.NH.CH_2.CH_2.C_6H_4.O.CO.CHBr.CH_3$, verunreinigt gewesen sein. Wenn man nämlich Tyramin (1 Mol.) in 3 Mol. 2-n. NaOH auflöst, unter Eiskühlung abwechselnd 1.2 Mol. α -Brompropionylbromid (in Äther gelöst) und die äquivalente Menge NaOH unter kräftigem Schütteln in kleinen Mengen zusetzt und nach 1/2-stdg. Stehen den Äther im Vakuum absaugt, so erhält man eine einen geringen Niederschlag (A) aufweisende, alkalische Flüssigkeit, die nach dem Abfiltrieren und Ansäuern die Hauptmenge (B) ausfallen läßt.

A erweist sich als in Äther schwerlöslich, schmilzt nach der Reinigung bei 137° und besitzt die Zusammensetzung $C_{14}H_{17}O_3NBr_2$ der Di-brompropionyl-Verbindung.

0.1064 g Sbst.: 0.1628 g CO₂, 0.0410 g H₂O. — 0.1318 g Sbst.: 0.1206 g AgBr.

$C_{14}H_{17}O_3NBr_2$. Ber. C 41.28, H 4.21, Br 39.27. Gef. C 41.74, H 4.31, Br 38.94.

Der alkali-lösliche Stoff B hingegen, der von Äther leicht aufgenommen wird, sich aber schwer in Benzol löst, enthält nur einen Brom-propionylrest.

0.1316 g Sbst.: 0.2362 g CO₂, 0.0644 g H₂O. — 0.1480 g Sbst.: 0.1032 g AgBr.

$C_{11}H_{14}O_2NBr$. Ber. C 48.52, H 5.18, Br 29.38. Gef. C 48.96, H 5.47, Br 29.67.

Sein Schmp. liegt bei 122°; mit etwa 1/5 seines Gewichtes von A vermischt, erniedrigt er ihn auf das von Guggenheim beobachtete Niveau (98—100°).

Die Umsetzung von Brompropionyl-tyramin mit organischen Basen, die ziemlich langsam verläuft, und die wir daher in Benzol-Lösung längere Zeit hindurch (20 Stdn.) bei 100° durchgeführt haben, liefert sowohl das [*N*-Äthyl-alanyl]-decarboxy-tyrosin, wie das [*N*-Isoamyl-alanyl]-decarboxy-tyrosin in dicköliger, nicht krystallisierbarer Form. Die Basen wurden daher, nachdem sie aus der salzsauren Lösung durch Übersättigen mit Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt worden waren (in Wasser sind sie recht leicht löslich), in Äther aufgenommen und zur Analyse und pharmakologischen Prüfung mit ätherischer Salzsäure in die festen

²⁾ Biochem. Ztschr. 51, 373 [1913].

und luft-beständigen Chlorhydrate verwandelt. Das salzsaure Salz der *N*-Äthyl-Verbindung schmilzt bei 60°.

0.0974 g Subst.: 0.0494 g AgCl. — 2.620 mg Subst.: 0.228 ccm N (20°, 746 mm).
 $C_{13}H_{21}O_2N_2Cl$. Ber. Cl 13.01, N 10.27. Gef. Cl 12.56, N 9.95.

Das Chlorhydrat der *N*-Isoamyl-Verbindung zeigt einen ähnlich niedrigen Schmelzpunkt (68°).

0.0862 g Subst.: 0.0384 g AgCl. — 2.280 mg Subst.: 0.173 ccm N (20°, 747 mm).
 $C_{16}H_{27}O_2H_2Cl$. Ber. Cl 11.26, N 8.90. Gef. Cl 11.02, N 8.69.

Im Gegensatz zu den beiden Decarboxy-tyrosin-Basen sind die ihnen entsprechenden, am Sauerstoff methylierten Verbindungen unzersetzbar destillierbar. Das zu ihrer Darstellung erforderliche β -[*p*-Methoxyphenyl]-äthylamin, $CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH_2.NH_2$, das bis jetzt aus Anisaldehyd durch Kondensation mit Nitro-methan und Reduktion³⁾ oder durch Umwandlung in β -[*p*-Methoxyphenyl]-acrylsäure, β -[*p*-Methoxyphenyl]-propionsäure, deren Amid und dessen Hofmannschen Abbau⁴⁾ bereitet worden ist, kann, namentlich wenn es sich um die Gewinnung größerer Mengen handelt, sehr vorteilhaft aus dem Anisaldehyd über den Anisalkohol, das Anisylchlorid und das *p*-Methoxy-benzylcyanid dargestellt werden.

Die katalytische Hydrierung von Anisaldehyd mit Ni + H₂ verläuft unter einem Druck von ca. 50 Atm. außerordentlich schnell und liefert beim Destillieren nach einem kleinen Vorlauf unter 13 mm um 140° mit 95% Ausbeute eine Fraktion, die beim Abkühlen in Eis restlos erstarrt und sich als analysenreiner Anisalkohol erweist. Sättigt man ihn, nach dem Verdünnen mit dem gleichen Volumen Benzol, mit HCl-Gas, so wird er in das Chlorid verwandelt, das nach dem Isolieren und Trocknen, ohne destilliert zu werden, in Aceton-Lösung mit Cyankalium (durch mehrstündiges Erwärmen auf dem Wasserbade unter Rühren) umgesetzt wurde: aus dem Reaktionsprodukt läßt sich — nach einem Vorlauf — mit 50% Ausbeute das bei 148–154° (13 mm) siedende *p*-Methoxy-benzylcyanid isolieren. Die Hydrierung des letzteren verläuft, ganz so wie dies seinerzeit⁵⁾ beim Benzylcyanid beschrieben worden ist: neben dem der Hauptsache nach entstehenden β -[*p*-Methoxyphenyl]-äthylamin (Sdp.₁₄ 132 bis 134°) erhält man einen höher siedenden Rückstand, der zweifellos die sekundäre Base $(CH_3O.C_6H_4.CH_2.CH_2)_2NH$, vielleicht auch Spuren der tertiären, enthält; wir haben sie einstweilen nicht näher untersucht.

Das [α -Brom-propionyl - [β' -*p*-methoxyphenyl - äthyl] - amin, Br.CH(CH₃).CO.NH.CH₂.CH₂.C₆H₄.OCH₃, das in Äther fast unlöslich ist, scheidet sich bei der Umsetzung in ätherischer Lösung des α -Brom-propionylbromids (1 Mol.) mit der Methoxybase (2 Mol.) gemeinsam mit deren Bromhydrat ab. Nach dem Auswaschen mit lauwarmem Wasser und Umkrystallisieren aus verd. Alkohol schmilzt die Verbindung, die sich in heißem Wasser merklich, in Alkohol und Benzol leicht löst, bei 122°.

0.2034 g Subst.: 0.1316 g AgBr.
 $C_{12}H_{16}O_2NBr$. Ber. Br 27.95. Gef. Br 27.43.

Die 16 Stdn. lang bei 100° fortgesetzte Einwirkung von benzolischem Äthylamin (5 Mol.) lieferte in 80% Ausbeute das unter 0.2 mm bei 190–192°

³⁾ Rosenmund, B. 42, 4778 [1911].

⁴⁾ Barger und Walpole, Journ. chem. Soc. London 95, 1720 [1911].

⁵⁾ J. v. Braun, G. Blessing und F. Lobe1, B. 56, 1988 [1923].

siedende [*N*-Äthyl-alanyl]-*O*-methyl-decarboxy-tyrosin als farbloses, sehr zähes, in Wasser recht leicht lösliches Öl.

2.335 mg Sbst.: 5.780 mg CO₂, 1.880 mg H₂O.

C₁₄H₂₂O₂N₂. Ber. C 67.20, H 8.80. Gef. C 67.53, H 9.00.

Sein Chlorhydrat ist etwas hygroskopisch und schmilzt bei 135—138°.

Das in gleicher Weise dargestellte *N*-Isoamyl-Derivat siedet unter 0.8 mm bei 203—206°, ist ebenfalls ölig, aber in Wasser viel weniger löslich.

2.030 mg Sbst.: 5.160 mg CO₂, 1.795 g H₂O.

C₁₇H₂₈O₂N₂. Ber. C 69.82, H 9.65. Gef. C 69.35, H 9.89.

Auch sein Chlorhydrat (Schmp. 157°; ber. Cl 10.81, gef. Cl 10.82) ist hygroskopisch.

Derivate des Di-glycyl-decarboxy-cystins (VIII).

Das Decarboxy-cystin (Cystamin), NH₂.{CH₂}.₂.S.S.{CH₂}.₂.NH₂, läßt sich nach Gabriel⁶⁾ aus *N*-β-Brom-äthyl]-phthalimid über die Sulfhydryl- und die Disulfidverbindung (C₆H₄ < CO > N.[CH₂].SH

und [C₆H₄ < CO > N.[CH₂].S-])₂ recht bequem darstellen, nur fanden wir, daß bei der Abspaltung der Phthalsäure-Reste mit konz. Salzsäure es zur Vermeidung einer nicht unbedeutenden Zersetzung notwendig ist, von der von Gabriel angegebenen Temperatur von 190—200° auf 160° herunterzugehen. Die Ausbeute am reinen Cystamin-Chlorhydrat ist dann fast quantitativ. Die Base selbst, die sich leicht in Wasser, schwer in Äther löst, war auch durch wochenlanges Abkühlen nicht zur Krystallisation zu bringen und ließ sich selbst im Hochvakuum nicht ohne Zersetzung destillieren.

Die Umsetzung mit Chlor-acetylchlorid läßt sich weder in Äther, noch in Benzol-Lösung bewerkstelligen: man erhält, auch beim Zugeben der Base zum Säurechlorid, ein uneinheitliches Produkt, das z. T. aus der Diacidylverbindung, der Hauptmasse nach aber aus dem Salz der Monoacidylverbindung besteht. Gut zum Ziel kommt man aber, wenn man zu der eiskalten, mit 2 Mol. K₂CO₃ versetzten, wäßrigen Lösung der Base unter starkem Schütteln 1 Mol. in Äther gelöstes Chlor-acetylchlorid tropfen läßt. Der farblose Niederschlag wird nach Absaugen des Äthers abfiltriert und aus Chloroform umkrystallisiert: farblose, in Äther und Benzol schwer, in Methylchlorid und Chloroform leichter lösliche Blättchen vom Schmp. 116°. Ausbeute 70%.

0.1005 g Sbst.: 6.68 ccm n₁₀-AgNO₃ (Baubigny).

C₈H₁₄O₂N₂Cl₂S₂. Ber. Cl 23.24. Gef. Cl 23.57.

Die Einführung der zwei C₂H₅.NH- und C₃H₁₁.NH-Reste an Stelle von Chlor, die in CHCl₃-Lösung vorgenommen werden mußte, gelingt nur mit starkem Überschuß an Basen und auch da nur mit unbefriedigender Ausbeute. Die mit Äthylamin (20 Mol.) nach 10-stdg. Erhitzen auf 100° entstehende, nach Isonitril riechende, schwach gefärbte Flüssigkeit liefert nach dem Ausziehen mit verd. Salzsäure und Alkalischemachen ein farbloses Öl, das nach dem Aufnehmen in CH₂Cl₂ und Befreien vom Lösungsmittel langsam zu krystallisieren beginnt. Nach dem Abpressen auf Ton wurde die Verbindung, die sich in Äther schwer löst, mit viel siedendem Äther ausgezogen,

⁶⁾ B. 22, 1137 [1889], 24, 1110, 1123 [1891].

von einer Trübung filtriert und die Hauptmenge des Äthers abdestilliert. Beim Stehen in der Kälte scheidet sich das Di-[*N*-äthyl-glycyl]-decarboxy-cystin in langen, farblosen Nadeln vom Schmp. 64° ab, die sich leicht in Alkohol und auch in Wasser lösen. Ausbeute 25–30% d. Th.

2.350 mg Sbst.: 3.855 mg CO₂, 1.775 mg H₂O. — 3.035 mg Sbst.: 0.465 ccm N (23°, 760 mm).

C₁₂H₂₆O₂N₄S₂. Ber. C 44.68, H 8.13, N 17.38. Gef. C 44.75, H 8.50, N 17.67.

Die in gleicher Weise dargestellte Di-isoamyl-Verbindung ließ sich nicht zum Krystallisieren bringen, konnte aber in ein reines Chlorhydrat übergeführt werden. Das rohe, durch Fällen der CH₂Cl₂-Lösung der Base mit ätherischer HCl erzeugte, voluminöse, unscharf schmelzende Chlorhydrat gestaltete, durch Lösen in Alkohol und fraktioniertes Fällen mit Äther das in Alkohol leicht lösliche salzsaure Salz des Di-[*N*-isoamyl-glycyl]-decarboxy-cystins mit 30% Ausbeute rein zu fassen. Es schmilzt bei 215° und liefert mit Alkali die Base selber wiederum in ölicher Form.

0.1033 g Sbst.: 4.24 ccm *n*_D¹⁰-AgNO₃ (Baubigny).

C₁₈H₄₀O₂N₄S₂Cl₂. Ber. Cl 14.81. Gef. Cl 14.56.

Derivate des Glycyl-decarboxy-tryptophans (IX).

Das decarboxylierte Tryptophan oder Tryptamin ist vor 4 Jahren durch Majima und Hoshino⁷⁾ zu einem synthetisch aus Indol nicht allzu schwer zugänglichen Stoff gemacht worden. Wir konnten die Angaben der beiden japanischen Forscher voll und ganz bestätigen und möchten nur bemerken, daß es nicht ratsam ist, mehr als 10 g Indol auf einmal zur Umwandlung in das β-Indolyl-acetonitril, C₈H₆N·CH₂·CN, anzusetzen: bei größeren Ansätzen sinkt die Ausbeute beträchtlich.

Zur Umwandlung in das Chlor-acetyl-Derivat erwies es sich am besten, das [β-(β'-Indolyl)-äthyl]-amin in der 50-fachen Menge Äther zu lösen, mit dem halben Volum Wasser zu unterschichten und unter Kühlung und Schütteln abwechselnd Chlor-acetylchlorid (1.2 Mol.) und 2-*n*. NaOH (1.2 Mol.) in kleinen Portionen zuzufügen. Man neutralisiert dann, trennt die ätherische Schicht ab und bekommt beim Verdunsten des Äthers einen festen, rötlich gefärbten Rückstand, der nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther sich in farblose, glänzende Nadeln vom Schmp. 93° verwandelt. Die Verbindung ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Ausbeute fast 90%.

0.1189 g Sbst.: 5.03 ccm *n*_D¹⁰-AgNO₃ (Baubigny).

C₁₂H₁₂ON₂Cl. Ber. Cl 14.99. Gef. Cl 15.00.

Die Umsetzung mit Äthylamin (3 Mol.), die in Chloroform-Lösung bei 100° (8 Stdn.) durchgeführt wurde, lieferte das [*N*-Äthyl-glycyl]-decarboxy-tryptophan als einen nicht krystallisierenden Sirup von basischem Geruch, der sich in ein wohl charakterisiertes Chlorhydrat überführen ließ. Es fällt in Äther sofort fast rein (Schmp. 140–146°) aus und wird durch 1-maliges, vorsichtiges Umlösen aus Alkohol-Äther vollends gereinigt. Schmp. 148°.

2.415 mg Sbst.: 5.240 mg CO₂, 1.545 mg H₂O. — 4.240 mg Sbst.: 0.521 mg Cl.

C₁₄H₂₀ON₃Cl. Ber. C 59.66, H 7.16, Cl 12.59. Gef. C 59.20, H 7.16, Cl 12.57.

7) B. 58. 2042 [1925].

Die der Äthylverbindung entsprechende *N*-Isoamylverbindung zeigt überraschenderweise eine größere Krystallisations-Tendenz: der Sirup beginnt nach 12-stdg. Abkühlen zu erstarren und wird allmählich ganz fest. Nach dem Umlösen aus Äther erhält man farblose, grobkörnige Krystalle vom Schmp. 74—75°.

2.765 g Sbst.: 0.353 ccm N (25°, 760 mm). — 0.0098 g Sbst. in 0.1019 g Campher: $\Delta t = 13^{\circ}$.

$C_{17}H_{25}ON_3$. Ber. N 14.63, Mol.-Gew. 287.3. Gef. N 14.62, Mol.-Gew. 296.

Das in Wasser und Alkohol leicht lösliche Chlorhydrat zeigt den Schmp. 156°.

Derivate des Alanyl-leucyl-decarboxy-glycins (II).

Das in der I. Mitteilung beschriebene Leucyl-decarboxy-glycin, $NH_2.CH(C_4H_9).CO.NH.CH_3$, setzt sich in Äther mit α -Brom-propionylbromid (0.5 Mol.) leicht um: die ausfallende, etwas zähe Masse enthält außer dem Bromhydrat der angewandten Base beträchtliche Mengen des in Äther schwer löslichen α -Brom-propionyl-Körpers, $Br.CH(CH_3).CO$

$NH.CH(C_4H_9).CO.NH.CH_3$. Man setzt Wasser, dann bis zur Bildung zweier klarer Schichten Methylenchlorid zu, trennt die Schichten und erhält nach dem Abdestillieren des Äthers und Methylenchlorids die Bromverbindung als festen Rückstand. Der Schmp. liegt nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 150°. Ausbeute 85%.

0.1340 g Sbst.: 0.0910 g AgBr.

$C_{10}H_{19}O_2N_2Br$. Ber. Br 28.64. Gef. Br 28.90.

Bei 14-stdg. Erwärmen im Rohr auf 100° mit methylalkohol. Äthylamin (8 Mol.), Absaugen des Lösungsmittels und überschüssigen Äthylamins aus der klaren Flüssigkeit im Vakuum, Ausschütteln des Rückstandes mit verd. Salzsäure und starkem Alkalisich-machen erhält man das [*N*-Äthylalanyl-leucyl]-decarboxy-glycin als äußerst zähes Öl, das unter 4 mm bei 179—183° ohne Zersetzung farblos destilliert, schwach basisch riecht, sich schwer in kaltem, leichter in warmem Wasser löst, ein äußerst hygroskopisches Chlorhydrat und ein gut krystallisiertes, in Alkohol leicht lösliches Pikrat vom Schmp. 180—182° liefert.

0.1812 g Sbst.: 0.3949 g CO_2 , 0.1701 g H_2O .

$C_{12}H_{26}O_2N_3$. Ber. C 59.20, H 10.36. Gef. C 59.44, H 10.50.

Das in analoger Weise dargestellte *N*-*n*-Propyl-Derivat siedet unter 3 mm bei 180—184°.

0.1599 g Sbst.: 0.3577 g CO_2 , 0.1549 g H_2O .

$C_{13}H_{27}O_2N_3$. Ber. C 60.64, H 10.58. Gef. C 61.01, H 10.84.

Der Schmp. des gut krystallisierten Pikrats liegt bei 163°, während das Chlorhydrat auch äußerst hygroskopisch ist.

Die Umsetzung mit Isohexylamin nahmen wir ohne Lösungsmittel durch 4-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbade vor. Die noch zähere, kaum noch fließende Isohexylbase zeigt unter 3 mm den Sdp. 202—206° und liefert ein kaum noch hygroskopisches Chlorhydrat vom Schmp. 174°, während das Pikrat bei 199° schmilzt.

0.1101 g Sbst.: 0.2588 g CO_2 , 0.1104 g H_2O .

$C_{16}H_{33}O_2N_3$. Ber. C 64.15, H 11.11. Gef. C 64.11, H 11.22.

Derivate des Glycyl-alanyl-decarboxy-leucins (III).

Aus dem früher beschriebenen Alanyl-decarboxy-leucin erhält man mit Chlor-acetylchlorid die in Äther leicht lösliche Chlor-acetyl-Verbindung $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_3) \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$, die fest ist und durch Lösen in wenig warmem Äther, Zusatz von Petroläther bis zur Trübung und starkes Abkühlen in asbest-artigen Fäden (Schmp. 130^0) gewonnen wird.

0.1960 g Sbst.: 0.1218 g AgCl. — $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$. Ber. Cl 15.11. Gef. Cl 15.37.

Die, wie vorhin beschrieben, gewonnenen Umsetzungsprodukte mit Äthyl- und *n*-Propylamin sind beide sehr zähflüssig, in kaltem Wasser leichter löslich als in warmem, bilden ölige Pikrate und ungemein hygroskopische Chlorhydrate.

Das [*N*-Äthyl-glycyl]-alanyl-decarboxy-leucin siedet unter 3.5 mm um 190^0 :

0.1305 g Sbst.: 0.2850 g CO_2 , 0.1239 g H_2O .

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$. Ber. C 59.20, H 10.36. Gef. C 59.58, H 10.62.

das *N*-Propylderivat bei $195-199^0$.

0.2045 g Sbst.: 0.4571 g CO_2 , 0.1950 g H_2O .

$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3$. Ber. C 60.64, H 10.58. Gef. C 60.96, H 10.67.

Derivate des Glycyl-leucyl-decarboxy-alanins (IV).

Das mit dem Chloracetyl-alanyl-decarboxy-leucin isomere Chloracetyl-leucyl-decarboxy-alanin, $\text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, das aus dem früher (l. c.) auch bereits beschriebenen Leucyl-decarboxy-alanin glatt entsteht, ist in Äther leicht löslich, wird durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther gereinigt und schmilzt bei 133^0 .

0.2506 g Sbst.: 0.1555 g AgCl. — $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$. Ber. Cl 15.11. Gef. Cl 15.35.

Seine mit primären Basen in Holzgeist oder Benzol entstehenden Umsetzungsprodukte sind sämtlich unzersetzt destillierbar. Das [*N*-Methyl-glycyl]-leucyl-decarboxy-alanin, $\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, siedet unter 12 mm bei $198-200^0$, erstarrt leicht und schmilzt bei $71-73^0$.

Ber. C 57.59, H 10.11. Gef. C 56.86, H 10.15.

Schmp. des Pikrats 180^0 , des hygroskopischen Chlorhydrats $206-208^0$.

Das [*N*-Äthyl-glycyl]-leucyl-decarboxy-alanin zeigt den Sdp. $171-174^0$ unter 3.5 mm.

Ber. C 59.20, H 10.36. Gef. C 59.52, H 10.12.

Schmp. des HCl-Salzes 169^0 , des Pikrats 205^0 .

Die *N*-Propylverbindung siedet unter gleichem Druck bei $178-182^0$:

Ber. C 60.64, H 10.58. Gef. C 60.59, H 10.66.

Schmp. des HCl-Salzes 168^0 , des Pikrats 190^0 .

die *N*-Isoamyl-Verbindung endlich bei $191-194^0$.

Ber. C 63.10, H 10.95. Gef. C 63.19, H 11.09.

Pikrat: Schmp. 138^0 ; das Chlorhydrat zerfließt momentan an der Luft.

Im Gegensatz zu diesen *N*-Alkyl-Derivaten und zu den früher beschriebenen Decarboxy-dipeptiden ist das Decarboxy-tripeptid $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$ nicht unzersetzt destillierbar.

Es bildet, wenn man Chloracetyl-leucyl-decarboxy-alanin mit überschüssigem Ammoniak in Holzgeist bei 100° umsetzt, die Reaktionsmasse im Vakuum eindunstet, mit HCl auszieht, stark alkalisch macht und mit CH_2Cl_2 + Äther ausschüttelt, nach dem Verdunsten des Lösungsmittels ein schwach gelbliches Öl, das auch im Hochvakuum beim Destillieren eine weitgehende Zersetzung erleidet und den Analysen zufolge in einer Menge von ca. 20% die sekundäre Base $\text{HN}[\text{CH}_2.\text{CO}.\text{NH}.\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9).\text{CO}.\text{NH}.\text{C}_2\text{H}_5]_2$ beigemengt enthält. Ihre Entfernung war auch mit Hilfe der Salze, die nicht besonders gut kristallisieren, nicht möglich.

Derivate des Glycyl-alanyl-leucyl-decarboxy-alanins (V).

Für die Gewinnung *N*-alkylierter Decarboxy-tetrapeptide in einwandfrei reiner Form, wie sie für pharmakologische Zwecke erforderlich ist, ist es notwendig, die vorletzten Stoffe auf dem langen synthetischen Weg, die primären Decarboxy-tripeptide, in einheitlicher Form zur Verfügung zu haben. Das gelang nicht bei dem soeben erwähnten Glycyl-leucyl-decarboxy-alanin und ebenso wenig bei einigen anderen Vertretern der Reihe, konnte aber ohne übermäßige Schwierigkeiten beim Alanyl-leucyl-decarboxy-alanin, $\text{NH}_2.\text{CH}(\text{CH}_3).\text{NH}.\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9).\text{CO}.\text{NH}.\text{C}_2\text{H}_5$, erreicht werden. Das zu seiner Darstellung dienende [α -Brom-propionyl]-leucyl-decarboxy-alanin, $\text{Br}.\text{CH}(\text{CH}_3).\text{CO}.\text{NH}.\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9).\text{CO}.\text{NH}.\text{C}_2\text{H}_5$, das leicht aus seinen Komponenten entsteht und nach dem Umkristallisieren aus Essigester körnige Krystalle vom Schmp. 151° bildet:

0.1952 g Sbst.: 0.1249 g AgBr. — $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$. Ber. Br 27.27. Gef. Br 27.23.

liefert bei der Umsetzung mit NH_3 und Aufarbeitung in der vorhin beschriebenen Weise ein nicht ohne Zersetzung siedendes, dickes, basisches Öl, das neben der primären Base erhebliche Mengen der sekundären $\text{NH}[\text{CH}(\text{CH}_3).\text{CO}.\text{NH}.\text{CH}(\text{C}_4\text{H}_9).\text{CO}.\text{NH}.\text{C}_2\text{H}_5]_2$ enthält. Man kann sie dank ihrer eigenen größeren Schwerlöslichkeit und dank der Schwerlöslichkeit ihres Chlorhydrats restlos herausschaffen. Die Hauptmenge wird entfernt, wenn man das Gemisch in warmem Essigester löst, Petroläther bis zur Trübung setzt und einige Zeit bei 0° stehen läßt. Das abgeschiedene feste Produkt schmilzt bei 230—233° und stellt bereits das fast reine Imin dar.

0.0816 g Sbst.: 11.5 ccm N (21°, 756 mm).

$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{N}_5$. Ber. N 15.87. Gef. N 16.28.

Es löst sich leicht in Alkohol, kaum in Wasser, wenig in Äther, reichlich in Chloroform. Mit ätherischer HCl liefert die Chloroform-Lösung das feste Chlorhydrat, das bei 246° schmilzt und von kaltem Wasser nur wenig aufgenommen wird.

3.905 mg Sbst.: 1.125 mg AgCl. — $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_5\text{Cl}$. Ber. Cl 7.42. Gef. Cl 7.13.

Wird daher das Petroläther-Essigester-Filtrat der sekundären Base mit ätherischer HCl gefällt und die feste Abscheidung mit kaltem Wasser geschüttelt, so erhält man neben wenig unlöslichem Salz vom Schmp. 248° eine salzsaure Lösung, die fast nur die primäre Base enthält. Man setzt sie in Freiheit, wiederholt die Behandlung mit Essigester-Petroläther und gewinnt sie so rein als farbloses, nicht destillierbares, in Wasser leicht, in Äther ziemlich schwer lösliches Öl. Ihr in Äther dargestelltes Chlorhydrat ist hygroskopisch und schmilzt bei 75—77°.

0.1451 g Sbst.: 0.0767 g AgCl. — $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$. Ber. Cl 13.35. Gef. Cl 13.08.

Als vierten Baustein fügen wir zu dem auf diesem Wege rein erhaltenen Decarboxy-tripeptid den Chlor-acetylrest zu, indem wir die Methylenchlorid-Lösungen der Komponenten warm zusammengossen und kurze Zeit zum Sieden erhitzen. Dann wurde Wasser von 40⁰ zugesetzt, durchgeschüttelt, die klare, wäßrige Schicht abgetrennt und die bereits festes Umsetzungsprodukt enthaltende Methylenchlorid-Schicht nach Zusatz von viel Petroläther auf 0⁰ abgekühlt. Das abgesaugte [Chlor-acetyl]-alanyl-leucyl-decarboxy-alanin, das in den meisten organischen Lösungsmitteln in der Kälte schwer löslich ist, läßt sich am besten aus Essigester umkrystallisieren. Feines Krystallpulver vom Schmp. 225⁰.

0.1359 g Sbst.: 0.0647 g AgCl. — C₁₃H₂₄O₃N₃Cl. Ber. Cl 11.60. Gef. Cl 11.78.

Die Umsetzung mit Äthylamin (10 Mol.) in Holzgeist (9 Stdn., 100⁰) liefert bei der üblichen Aufarbeitung ein schnell erstarrendes Öl, das sich ziemlich leicht in Wasser, schwer in Äther löst und aus Essigester gut umkrystallisiert werden kann. Das [*N*-Äthyl-glycyl]-alanyl-leucyl-decarboxy-alanin stellt dann ein körniges Pulver vom Schmp. 163⁰ dar.

0.1320 g Sbst.: 0.2783 g CO₂, 0.1157 g H₂O.

C₁₈H₃₀O₃N₄. Ber. C 57.28, H 9.62. Gef. C 57.50, H 9.81.

Es bildet ein bei 225⁰ schmelzendes, in Wasser und Alkohol leicht lösliches Chlorhydrat und ein schlecht krystallisierendes Pikrat vom unscharfen Schmp. 172—177⁰.

Ebenso leicht krystallisiert läßt sich das unter gleichen Bedingungen mit Hilfe von Isoamylamin entstehende [*N*-Isoamyl-glycyl]-alanyl-leucyl-decarboxy-alanin fassen. Es ist schwerer löslich in Wasser als die Äthylverbindung, ebenfalls schwer löslich in Äther und kann ebenso gut aus Essigester umkrystallisiert werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 150⁰.

0.1285 g Sbst.: 0.2852 g CO₂, 0.1192 g H₂O.

C₁₈H₃₀O₃N₄. Ber. C 60.62, H 10.18. Gef. C 60.53, H 10.38.

Sein in Wasser und Alkohol auch leicht lösliches HCl-Salz schmilzt bei 238⁰; das Pikrat krystallisiert gut aus Alkohol-Äther, zeigt aber keinen scharfen Schmelzpunkt (80—100⁰).

442. Deodata Krüger und Erich Tschirch: Die Blaufärbung des „basischen Lanthanacetats“ mit Jod. Eine hochempfindliche Reaktion auf Acetat-Ion.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für physikal. Chemie u. Elektrochemie, Berlin-Dahlem.]
(Eingegangen am 27. September 1929.)

Außer Stärke und einigen ihr nahestehenden Kohlehydraten ist noch eine Reihe anderer Stoffe bekannt, die in kolloider Lösung Jod mit blauer Farbe aufnehmen: Cholsäure¹⁾, Saponarin²⁾, Euxanthinsäure-ester³⁾, zahlreiche Derivate des α - und γ -Pyrons, Xanthon, Flavon, Thio-flavon, 7-Oxy-4-methyl-cumarin, Benzyliden-phthalid⁴⁾, „basisches Lanthan-

¹⁾ Mylius, B. **20**, 683 [1887]; Küster, Ztschr. physikal. Chem. **16**, 156 [1895]; Barger und Field, Journ. chem. Soc. London **101**, 1394 [1912].

²⁾ Barger, Journ. chem. Soc. London **89**, 1210 [1906]; Barger und Field, l. c.

³⁾ Graebe, B. **33**, 3360 [1900]; J. Heyer, Recherches sur la constitution de l'acide euxanthinique, Dissertat. Genf, 1892.

⁴⁾ Barger und Starling, Journ. chem. Soc. London **107**, 411 [1915]; Barger und Eaton, ib. **125**, 2407 [1924].